

32X2

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/30871 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 229/28, 229/08, A61K 31/195, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11230

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 48 715.7 30. September 2000 (30.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHIZH, Boris  
[RU/DE]; Melanieweg 23, 52072 Aachen (DE). PÜTZ,  
Claudia, Katharina [DE/DE]; Holzstr. 15, 52349 Düren  
(DE). HAURAND, Michael [DE/DE]; Fuchspfad 18,  
52078 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/30871 A1

(54) Title: USE OF AMINO ACIDS FOR TREATING PAIN

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON AMINOSÄUREN ZUR BEHANDLUNG VON SCHMERZ

(57) Abstract: The invention relates to amino acids, a method for the production thereof, medicaments containing said compounds and the use of amino acids in the production of medicaments for treating pain.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Aminosäuren, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von Aminosäuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz.

### Verwendung von Aminosäuren zur Behandlung von Schmerz

Die vorliegende Erfindung betrifft Aminosäuren, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von Aminosäuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz.

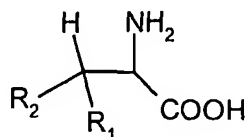
Das cyclische GABA Analoge Gabapentin ist ein klinisch erprobtes Antiepileptikum. Gabapentin zeigt zudem weitere interessante, medizinische relevante Eigenschaften, insbesondere als Analgetikum. Interessant sind deshalb neue Strukturklassen, die Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle aufweisen. Es besteht bei den genannten Indikationen weiterer Bedarf an Substanzen, die in ihren Eigenschaften Übereinstimmungen mit Gabapentin zeigen, beispielsweise in der analgetischen Wirkung.

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opiode wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Strukturen, vorzugsweise neue Strukturen, die Affinität zur Gabapentin-Bindungsstelle und/oder entsprechende physiologische Wirksamkeiten, beispielsweise in Hinblick auf Analgesie, aber auch andere GBP-Indikationen aufweisen, aufzufinden.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer Aminosäure der allgemeinen Formel I,



, worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Aryl, C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt, substituiert oder unsubstituiert, in dem 0-2 C-Atome durch S, O oder NR<sup>4</sup>, ersetzt sein können,

mit R<sup>4</sup> ausgewählt aus: H; C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form

oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate;

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischen Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind bei den verwendeten Aminosäuren gemäß Formel I

$R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H;  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet vorzugsweise einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-2}$ -Alkyl und der andere  $C_{2-10}$ -Alkyl, vorzugsweise unsubstituiert, unverzweigt und gesättigt, oder

bilden  $R^1$  und  $R^2$  zusammen Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind bei den verwendeten Aminosäuren gemäß Formel I

$R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Aryl,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

oder

bilden  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen Ring und bedeuten  $(CH_2)_{3-6}$ , substituiert oder unsubstituiert, in dem 0-2 C-Atome durch S, O oder  $NR^4$ , ersetzt sein können,

mit  $R^4$  ausgewählt aus: H;  $C_{1-10}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

Diese Substanzen binden an die Gabapentin-Bindungsstelle und zeigen eine ausgeprägte analgetische Wirkung.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht  $C_{1-2}$ -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkyl für C1-, C2- oder

C3-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C<sub>1-7</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C<sub>1-8</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C<sub>1-18</sub>-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C<sub>3-4</sub>-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C<sub>3-5</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C<sub>4-5</sub>-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist - unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF<sub>3</sub> oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC<sub>1-3</sub>-Alkyl

oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, unter (CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> ist -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, unter (CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen, etc.

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R<sup>23</sup>, OR<sup>23</sup> einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF<sub>3</sub>, einem CN, einem NO<sub>2</sub>, einem NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl (gesättigt), einem C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, einem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkoxy, einem C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder einem C<sub>2-6</sub>-Alkylen.

Dabei steht der Rest R<sup>23</sup> für H, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über C<sub>1-3</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest,

wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste  $R^{24}$  und  $R^{25}$  bedeuten zusammen  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$ , und

der Rest  $R^{26}$  für H, einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über  $C_{1-3}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit

$\text{NH}_4^+$ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert – als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz.

Alle hier vorangehend aufgeführten und für die Verwendung definierten Substanzen verdrängen Gabapentin von seiner – auch in der Wissenschaft bisher noch unbekannten – Bindungsstelle. Das impliziert aber, daß die erfindungsgemäßen Substanzen an der gleichen Bindungsstelle binden und über sie physiologisch wirken werden, vermutlich mit dem gleichen Wirkungsprofil wie Gabapentin. Daß diese Annahme der gleichen Wirkung bei gleicher Bindungsstelle auch zutrifft, wird durch die analgetische Wirkung bewiesen. So verdrängen die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur Gabapentin von seiner Bindungsstelle sondern wirken auch – wie Gabapentin – deutlich analgetisch. Entsprechend ist der Gegenstand der Erfindung die Verwendung der genannten und definierten Aminosäuren in den vorangehend genannten Indikationen, in denen Gabapentin wirkt, also insbesondere in der Schmerztherapie, bei Epilepsie oder Migräne, aber speziell auch im

neuropathischen Schmerz also Hyperalgesie und Allodynie und den anderen Gabapentin Indikationen.

Gabapentin ist ein bekanntes Antiepileptikum mit antikonvulsiver Wirkung. Neben dieser wird Gabapentin auch in verschiedenen anderen Indikation eingesetzt, unter anderem von behandelnden Ärzten bei Migräne und bipolaren Störungen sowie Hitzewallungen (z.B. in der Postmenopause) verschrieben (M. Schrope, *Modern Drug Discovery*, September 2000, S. 11). Andere Indikationen, in denen Gabapentin ein therapeutisches Potential zeigt, wurden während der Humanstudien und im klinischen Gebrauch identifiziert (J.S. Bryans, D.J. Wustrow; „3-Substituted GABA Analogs with Central Nervous System Activity: A Review“ in *Med. Res. Rev.* (1999), S. 149-177). In diesem Übersichtsartikel wird detailliert die Wirkung von Gabapentin aufgelistet. So ist Gabapentin wirksam in der Behandlung chronischer Schmerzen und Verhaltensstörungen. Insbesondere sind aufgeführt: Antikonvulsive und antiepileptische Wirkungen, der Einsatz gegen chronischen, neuropathischen Schmerz, insbesondere thermische Hyperalgesie, mechanische Allodynie, Kälte-Allodynie. Weiter wirkt es gegen durch Nervenschädigungen ausgelöste Neuropathie, insbesondere eben neuropathischen Schmerz, wie auch inflammatorischen und postoperativen Schmerz erfolgreich. Gabapentin ist auch erfolgreich bei antipsychotischen Effekten insbesondere als Anxiolytikum. Weitere überprüfte Indikationen umfassen: Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastische Lähmung, Restless Leg Syndrom, Behandlung von Symptomen und Schmerz aufgrund von Multipler Sklerose, erworbener Nystagmus, Behandlung der Symptome der Parkinsonschen Krankheit, der schmerzvollen diabetischen Neuropathie und psychiatrischer Störungen, z.B. bipolare Störungen, Stimmungsschwankungen, manisches Verhalten. Weiter erfolgreich war der Einsatz von Gabapentin bei erythromelalgischem Schmerz, postpoliomyelitischen Schmerz, trigeminaler Neuralgie und postherpetischer Neuralgie (Bryans und Wustrow (1999), a.a.O.). Allgemein bekannt und auch dem genannten Übersichtsartikel anhand der Beispiele zu entnehmen ist auch die allgemeine Wirksamkeit in neurodegenerativen Erkrankungen. Solche Neurodegenerativen Erkrankungen sind z.B. Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie. Bekannt ist auch die Wirksamkeit von Gabapentin bei gastrointestinalen Schädigungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden Aminosäuren gemäß Formel I verwendet, für die gilt, daß

$R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Aryl,  $C_{4-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen einen Ring bilden und  $(CH_2)_5$ , substituiert oder unsubstituiert bedeuten, so daß ein substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl entsteht.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden Aminosäuren gemäß Formel I verwendet, für die gilt, daß

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder Aryl bzw. Heteroaryl, insbesondere Phenyl, Naphthyl, Furanyl, Thiphenyl, Pirimidinyl oder Piridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach (vorzugsweise mit  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , OH, SH,  $CF_3$ , F, Cl, Br oder I) substituiert; oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

vorzugsweise

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

insbesondere

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet.

In einer ebenfalls besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden (auch) Aminosäuren gemäß Formel I verwendet, für die gilt, daß

$R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Ring bilden und  $(CH_2)_5$ , substituiert oder unsubstituiert bedeuten, so daß ein substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl entsteht,

vorzugsweise

$R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Ring bilden und  $(CH_2)_5$ , substituiert oder unsubstituiert bedeuten, so daß ein einfach substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl entsteht, insbesondere ein unsubstituiertes oder methylsubstituiertes Cyclohexyl.

Die Verwendung einiger der vorgenannten Verbindungen kann vom Gegenstand und damit Schutz dieser Anmeldung ausgenommen sein. Damit gilt für eine bevorzugte

Form der erfindungsgemäßen Verwendung, daß unter mindestens einer der folgenden Bedingungen(, wobei unter Umständen auch nur eine Bedingung oder auch alle Bedingungen ausgewählt sein kann oder können) eine Verbindung oder Verbindungsgruppe der verwendeten Aminosäuren gemäß Formel I von der Verwendung ausgenommen ist:

- $R^1$  und  $R^2$  sind gleichzeitig  $CH_3$ ,
- oder einer von  $R^1$  und  $R^2$  ist  $CH_3$  und der andere  $C_2H_5$ ,
- oder einer von  $R^1$  und  $R^2$  ist  $CH_3$  und der andere substituiertes Phenyl,
- oder  $R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen einen Ring und bedeuten  $(CH_2)_4$ , bilden also einen Cyclopentyl-Ring, substituiert oder unsubstituiert,
- oder  $R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen einen Ring und bedeuten  $(CH_2)_5$ , bilden also einen Cyclohexyl-Ring, substituiert oder unsubstituiert.

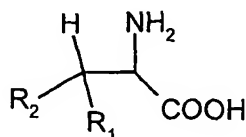
In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die verwendeten Aminosäuren ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- 2-Amino-3-methyl-heptansäure
- 2-Amino-3-methyl-octansäure
- 2-Amino-3-methyl-nonansäure
- 2-Amino-3-methyl-decansäure
- 2-Amino-3-ethyl-hexansäure
- 2-Amino-3-methyl-undecansäure
- 2-Amino-3-cyclobutyl-butansäure
- 2-Amino-3-cyclohexyl-butansäure
- Amino-(3-methyl-cyclohexyl)-ethansäure
- Amino-(2-methyl-cyclohexyl)-ethansäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen; oder in Form ihrer Salze,

insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise des Hydrochlorid- oder Natriumsalzes; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Aminosäuren der allgemeinen Formel I,



, worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Aryl, C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-Ring bilden, gesättigt oder ungesättigt, substituiert oder unsubstituiert, in dem 0-2 C-Atome durch S, O oder NR<sup>4</sup>, ersetzt sein können,

mit R<sup>4</sup> ausgewählt aus: H; C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze,

insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Dabei gilt in einer Ausführungsform der Erfindung, daß bei den erfindungsgemäßen Aminosäuren gemäß Formel I

$R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H;  $C_1$ - $_{10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; vorzugsweise einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-2}$ -Alkyl bedeutet und der andere  $C_{2-10}$ -Alkyl, vorzugsweise unsubstituiert, unverzweigt und gesättigt, oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bilden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gilt, daß bei den erfindungsgemäßen Aminosäuren gemäß Formel I

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder Aryl bzw. Heteroaryl, insbesondere Phenyl, Naphthyl, Furanyl, Thiphenyl, Pirimidinyl oder Piridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach (vorzugsweise mit  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , OH, SH,  $CF_3$ , F, Cl, Br oder I) substituiert; oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet.

In einer sehr bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung gilt, daß bei den erfindungsgemäßen Aminosäuren gemäß Formel I

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

vorzugsweise

einer der Reste  $R_1$  und  $R_2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R_1$  und  $R_2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Aminosäuren ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- 2-Amino-3-methyl-heptansäure
- 2-Amino-3-methyl-octansäure
- 2-Amino-3-methyl-nonansäure
- 2-Amino-3-methyl-decansäure
- 2-Amino-3-ethyl-hexansäure
- 2-Amino-3-methyl-undecansäure
- 2-Amino-3-cyclobutyl-butansäure
- 2-Amino-3-cyclohexyl-butansäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der

Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; vorzugsweise des Hydrochlorid- oder des Natriumsalzes.

Die erfindungsgemäßen Aminosäuren sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße Aminosäure, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Gleiches gilt für die erfindungsgemäß in den genannten Indikationen verwendeten Aminosäuren, da auch die erfindungsgemäß verwendeten Aminosäuren natürlich toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens eine der erfindungsgemäß verwendeten Aminosäuren, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Aminosäure gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße

Aminosäuren in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Aminosäuren verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens einer erfindungsgemäßen Aminosäure appliziert.

In einer bevorzugten Form der erfindungsgemäßen Arzneimittel liegt eine enthaltene erfindungsgemäße Aminosäure als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Aminosäure gemäß Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg

Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischen Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

Bei jeder der vorgenannten erfindungsgemäßen Verwendungen kann es bevorzugt sein, wenn eine verwendete Aminosäure, als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis einer erfindungsgemäßen oder erfindungsgemäß verwendeten Aminosäure, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz; Migräne, Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz; Epilepsie, Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer Disease, Huntington's Disease, Parkinson Disease und Epilepsie; von

erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie

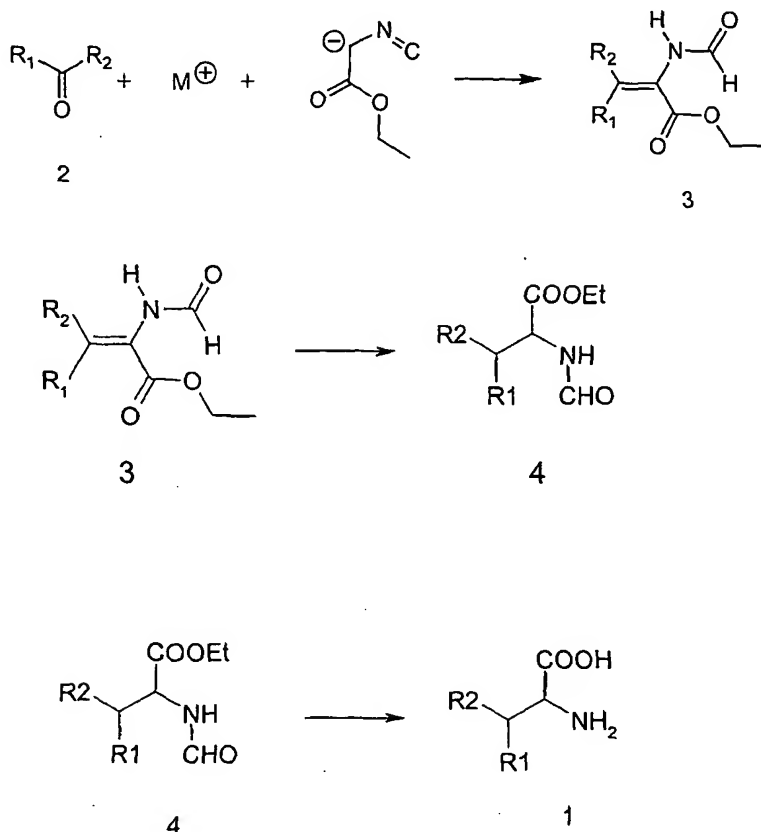
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Aminosäure in einer Form, wie nachfolgend beschrieben.

### Allgemeines Verfahren zur Darstellung der substituierten $\alpha$ -Aminosäuren

Für die synthetischen Arbeiten sind in der Literatur beschriebene Reaktionen angewandt, sowie im Hause bekannte Erfahrungen eingebracht worden.

Erfindungsgegenstand ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1 gemäß Schema1:

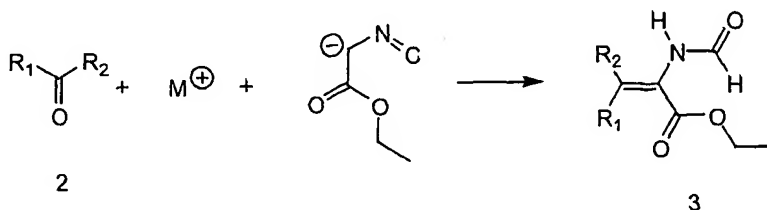
#### Schema1:



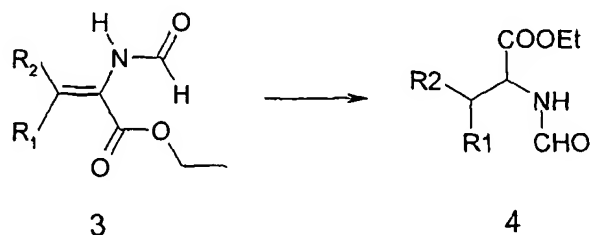
Die Deprotonierung des Isocyanessigsäurethylesters mit Basen wie Butyllithium, Natriumhydrid oder Kalium-*tert*.butylat und anschließende Umsetzung mit Ketonen

der allgemeinen Formel 2 in Tetrahydrofuran führt zu (E,Z)-2-Formylaminoacrylsäureethylestern der allgemeinen Formel 3. Durch Umsetzung von (E,Z)-2-Formylaminoacrylsäureethylestern der allgemeinen Formel 3 mit Pd/H<sub>2</sub> erhält man Formylamino-Ethylester der allgemeinen Formel 4. Reaktion der Formylamino-Ethylester der allgemeinen Formel 4 mit Salzsäure führt zu den Aminosäuren der allgemeinen Formel 1. Die Diastereomerentrennung erfolgt auf geeigneter Stufe mittels HPLC, Säulenchromatographie oder Kristallisation. Die Enantiomerentrennung erfolgt auf der Endstufe gleichfalls mittels HPLC, Säulenchromatographie oder Kristallisation. Man erhält nach diesem Verfahren die Aminosäuren der allgemeinen Formel 1 als Hydrochloride. Durch Basenfreisetzung oder Umfällung nach konventionellen Methoden erhält man weitere Salzformen.

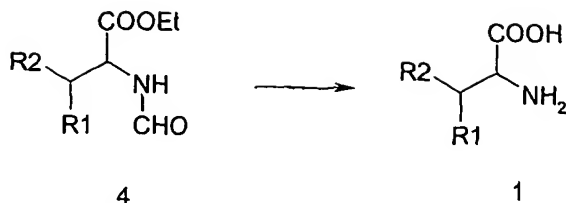
Entsprechend ist ein weiterer Gegenstand ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Aminosäuren mit folgenden Schritten:



- a) Deprotonierung des Isocyanessigsäureethylesters mit Basen und anschließende Umsetzung mit Ketonen der allgemeinen Formel 2, in denen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben, vorzugsweise in Tetrahydrofuran führt zu (E,Z)-2-Formylaminoacrylsäureethylestern der allgemeinen Formel 3,



- b) Umsetzung von (E,Z)-2-Formylaminoacrylsäureethylestern der allgemeinen Formel 3 mit Pd/H<sub>2</sub> führt zu Formylamino-Ethylester der allgemeinen Formel 4,



- c) Reaktion der Formylamino-Ethylester der allgemeinen Formel 4 mit Säure, vorzugsweise Salzsäure, führt zu den Aminosäuren der allgemeinen Formel 1, bzw. Formel I, gegebenenfalls gefolgt oder unterbrochen von Diastereomerentrennung auf geeigneter Stufe mittels HPLC, Säulenchromatographie oder Kristallisation bzw. gefolgt von Enantiomerentrennung mittels HPLC, Säulenchromatographie oder Kristallisation.

### Salzbildung

- Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1λ<sup>6</sup>-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure, in der sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon oder auch Wasser durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wäßriger Lösung. Möglich ist auch die Überführung in basische Salze unter Verwendung von Metallionen, z.B.: Alkali und Erdalkali-Ionen.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

## Beispiele

Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektrometrie oder HPLC.

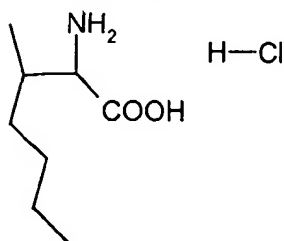
### Synthesen:

#### Beispiel 1)

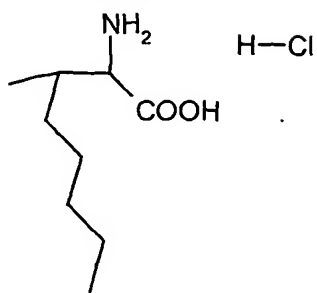
##### Synthetisierte Verbindungen:

Es folgen repräsentative Beispiele der im Rahmen dieser Erfindung verwendeten oder beanspruchten Verbindungen:

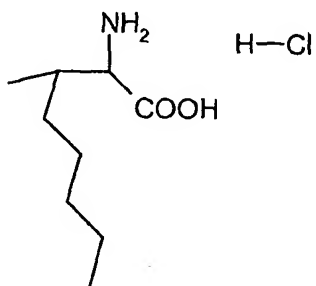
#### Verbindung 1)



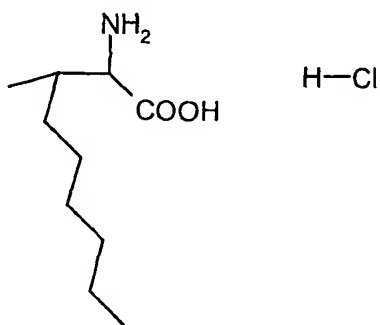
*rac*-2-Amino-3-methyl-heptansäure Hydrochlorid als D/L:-Gemisch von 1:1

**Verbindung 2)**

*rac*-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1

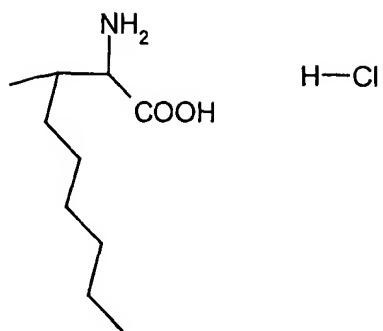
**Verbindung 3)**

*rac-D*-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid

**Verbindung 4)**

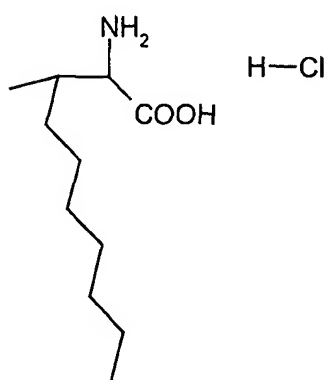
*rac-D*-2-Amino-3-methyl-nonansäure Hydrochlorid

**Verbindung 5)**



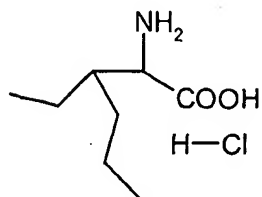
*rac*-L-2-Amino-3-methyl-nonansäure Hydrochlorid

**Verbindung 6)**

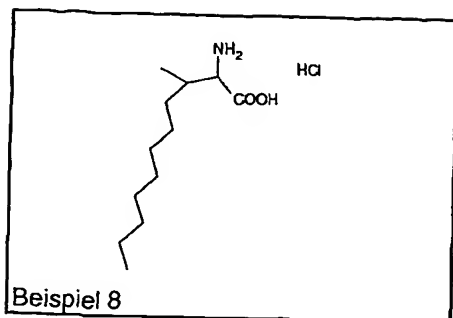


*rac*-2-Amino-3-methyl-decansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1

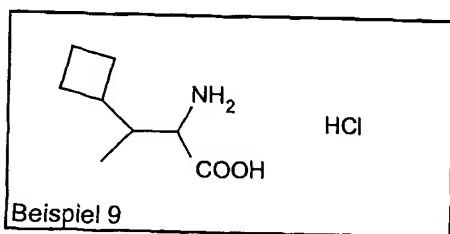
**Verbindung 7)**



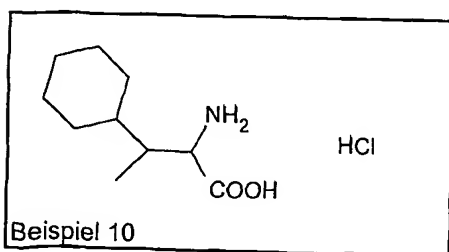
*rac*-Amino-3-ethyl-hexansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1

**Verbindung 8)**

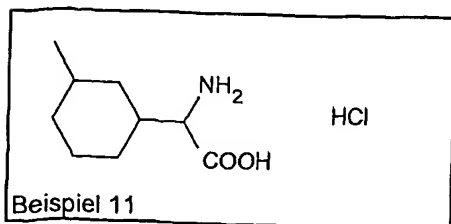
*rac*-2-Amino-3-methyl-undecansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1

**Verbindung 9)**

*rac*-2-Amino-3-cyclobutyl-butansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1

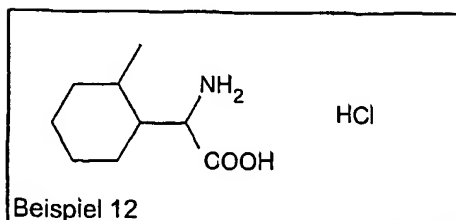
**Verbindung 10)**

*rac*-2-Amino-3-cyclohexyl-butansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1

**Verbindung 11)**

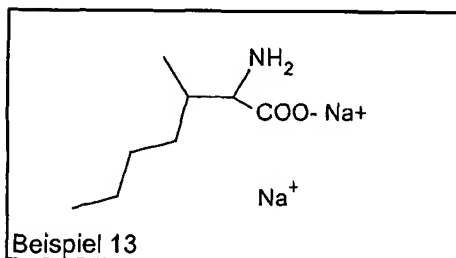
rac-Amino-(3-methyl-cyclohexyl)-ethansäure Hydrochlorid

**Verbindung 12)**



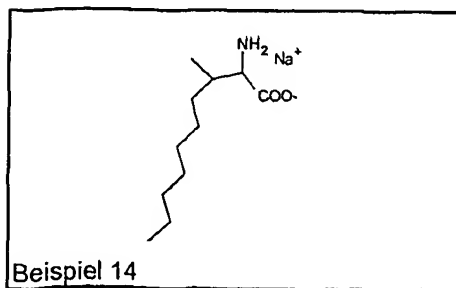
rac-Amino-(2-methyl-cyclohexyl)-ethansäure Hydrochlorid

**Verbindung 13)**

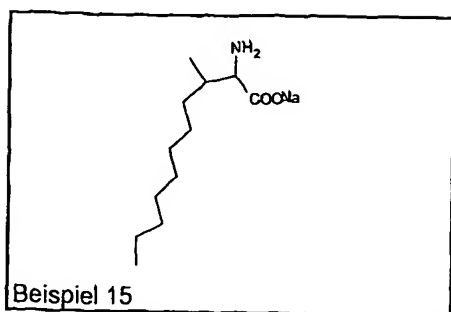


rac- 2-Amino-3-methyl-heptansäure Natriumsalz als D/L-Gemisch von 1:1; Na-Salz zu Verbindung 1

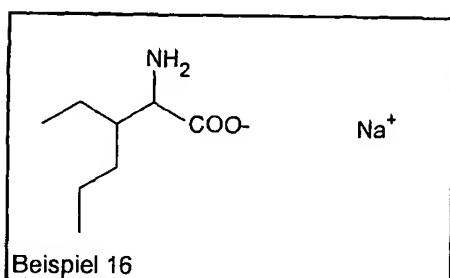
**Verbindung 14)**



rac-2-Amino-3-methyl-decansäure Natriumsalz als D/L-Gemisch von 1:1; Na-Salz zu Verbindung 6

**Verbindung 15)**

rac-2-Amino-3-methyl-undecansäure Natriumsalz als D/L-Gemisch von 1:1; Na-Salz zu Verbindung 8

**Verbindung 16)**

rac- 2-Amino-3-ethyl-hexansäure Natriumsalz als D/L-Gemisch von 1:1; Na-Salz von Verbindung 7

**Beispiel 2)****Verfahren zur Herstellung synthetisierter bzw. erfindungsgemäßer Verbindungen**

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

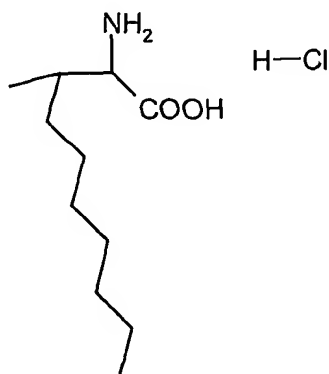
Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50°C-70°C benutzt.

### Vorschrift 1

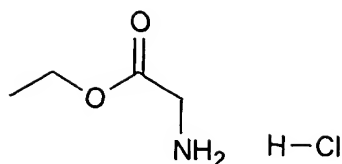
#### **Darstellung von Verbindung 6 (Prod. 1):**



*rac*-2-Amino-3-methyl-decansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1;  
Verbindung 6 (Prod. 1)

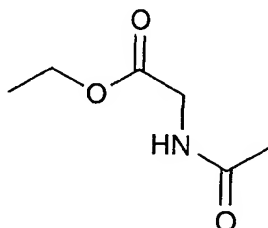
#### **1. Glycinethylester-Hydrochlorid (Prod. 2)**

29



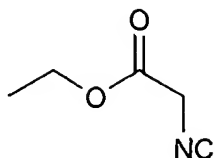
247.3 g Thionylchlorid und 130 g Glycin wurden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 1000 ml Ethanol gegeben. Nach Entfernen des Eisbades wurde ein weiteres Äquivalent Glycin portionsweise hinzugegeben. Die Mischung wurde anschließend 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer der überschüssige Alkohol und das Thionylchlorid entfernt. Der erhaltene weiße Feststoff wurde zweimal mit Ethanol versetzt und dieses wiederum am Rotationsverdampfer entfernt, um anhaftendes Thionylchlorid vollständig zu entfernen. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhielt man 218.6 g (90.4% d.Th.) der Titelverbindung (Prod. 2).

## 2. Formylaminoessigsäureethylester (Prod. 3)



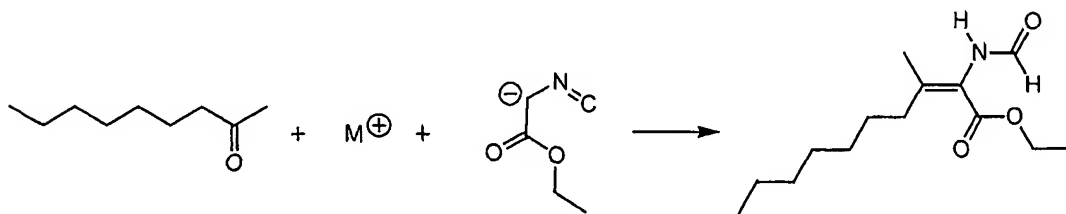
218 g Glycinethylester-Hydrochlorid (Prod. 2) wurden in 1340 ml Ethylformiat suspendiert. 223 mg Toluolsulfonsäure wurden zugeben und die Mischung wurde zum Rückfluß erhitzt. Nun wurden 178 g Triethylamin zu der siedenden Lösung zugetropft und die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das ausgefallene Ammoniumchlorid-Salz abfiltriert, das Filtrat wurde auf ca. 20% des Ursprungvolumens eingeeengt und auf  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Das erneut ausgefallene Ammoniumchlorid-Salz wurde abfiltriert, das Filtrat erneut eingeeengt und bei 1 mbar destilliert. Man erhielt so 184 g (90.3% d. Th.) der Titelverbindung (Prod. 3).

### 3. Isocyanessigsäureethylester (Prod. 4)



50 g Formylaminoessigsäureethylester (Prod. 3) und 104 g Diisopropylamin wurden in 400 ml Dichlormethan gegeben und auf  $-3^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wurden 70.1 g Phosphorylchlorid in 400 ml Dichlormethan hinzugetropft und anschließend wurde eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem das Eisbad entfernt und Raumtemperatur erreicht wurde, wurde vorsichtig mit 400 ml 20%iger Natriumcarbonat-Lösung hydrolysiert. Nach 60 minütigem Rühren bei RT wurden 400 ml Wasser und dann 200 ml Dichlormethan hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde zweimal mit je 100 ml 5%iger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer evaporiert und das zurückbleibende braune Öl wurde destilliert. Man erhält so 34.16 g (79.3% d. Th.) der Titelverbindung (Prod. 4).

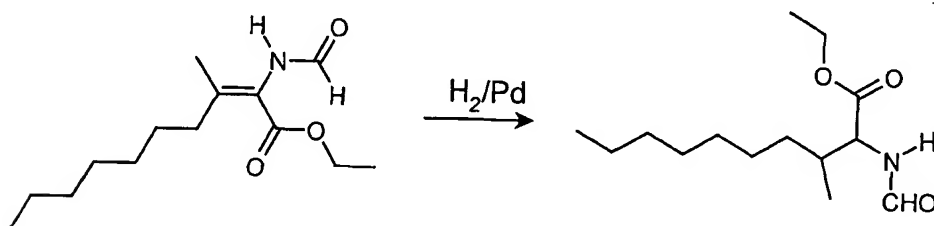
### 4. (E)/(Z)-2-Formylamino-3-methyldec-2-ensäure-ethylester (Prod. 5)



Zu einer Suspension von 23 g Kalium-tert.-butylat in 148 ml THF wurden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  bis  $-60^{\circ}\text{C}$  unter Rühren eine Lösung von 22g Isocyanessigsäureethyl- ester (Prod. 4) in 49 ml THF eingetropft. Man ließ 20 min nachrühren; anschließend wurden bei dieser Temperatur 27.7 g 2-Nonanon in 24 ml THF zugetropft. Nach Erwärmen auf RT wurden 11.7 ml Eisessig hinzugefügt. 15 min nach Zugabe des Eisessigs (DC-Kontrolle: Ether :Hexan 4:1) wurde das Lösemittel evaporiert. Der Rückstand wurde mit 300 ml Diethylether und 200 ml Wasser versetzt. Die

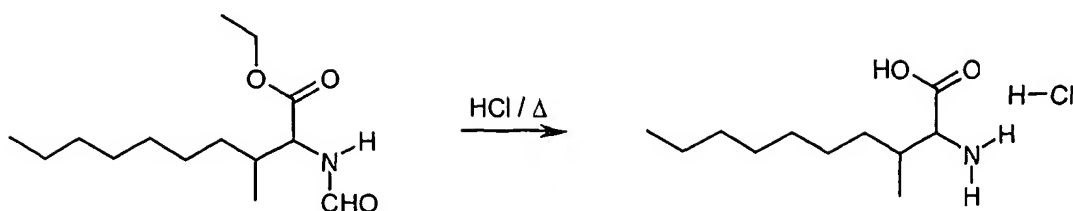
organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 120 ml Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 80 ml 2N  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  gerocknet. Anschließend wurde das Lösemittel evaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit 200 n-Hexan digeriert. Der Feststoff wurde abfiltriert viermal mit je 80 ml Hexan gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhielt so 34.8 g (69.9% d.Th.) (E)- und (Z)-2-Formylamino-3-methyldec-2-ensäure-ethylester (Prod. 5) (E/Z-Verhältnis: 1:1) als weißen Feststoff.

**5. 2-Formylamino-3-methyl-decansäureethylester als D/L-Gemisch von 1:1 (Prod. 6)**



5 g (E)/(Z)-2-Formylamino-3-methyldec-2-ensäure-ethylester (Prod. 5) (E/Z-Verhältnis: 1:1) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 100 ml Methanol bei RT gelöst und anschließend mit 0.25g Pd-C (5%ig) versetzt. Das Gemisch wurde anschließend unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung (DC-Kontrolle: Ether : Hexan 4:1) wurde der Ansatz über 50 ml Filtererde abgesaugt und die Filtererde mit Methanol gewaschen. Die organische Phase wurde vom Lösemittel befreit. Man erhielt so 5.1 g (86% d.Th) 2-Formylamino-3-methyl-decansäureethylester als D/L-Gemisch von 1:1 (Prod. 6).

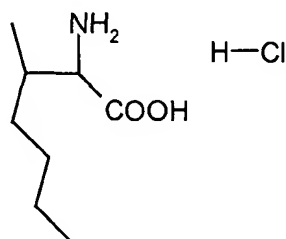
**6. rac-2-Amino-3-methyl-decansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1; Verbindung 6 (Prod. 1)**



5 g 2-Formylamino-3-methyl-decansäureethylester als D/L-Gemisch von 1:1 (6) wurden bei RT zu 300 ml 6N Salzsäure gegeben und anschließend 24 h unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle: Dichlormethan : Methanol : Eisessig:35 : 5 : 3). Nach Abkühlen auf RT. wurde unter Eiskühlung weitergerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 4.2 g (94.9% d.Th. ) *rac*-2-Amino-3-methyl-decansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1; Verbindung 6 (Prod. 1)

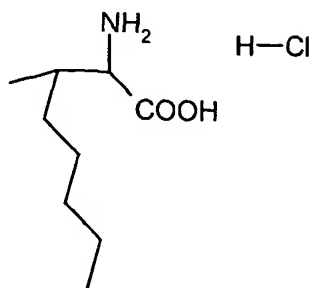
### Vorschrift 2:

#### **Darstellung von Verbindung 1; (Prod. 7)**



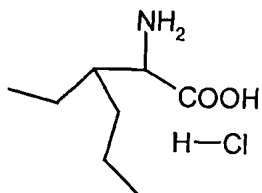
*rac*-2-Amino-3-methyl-heptansäure Hydrochlorid als D/L:-Gemisch von 1:1; Verbindung 1 (Prod. 7)

Durch Einsatz von 2-Hexanon anstelle von 2-Nonanon in Vorschrift 1 erhielt man *rac*-2-Amino-3-methyl-heptansäure Hydrochlorid als D/L:-Gemisch von 1:1; Verbindung 1 (Prod. 7)

**Vorschrift 3:****Darstellung von Verbindung 2 (Prod. 8)**

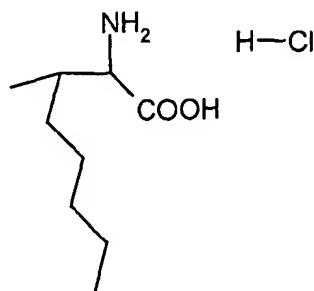
*rac*-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1; Verbindung 2 (Prod. 8)

Durch Einsatz von 2-Heptanon anstelle von 2-Nonanon in Vorschrift 1 erhielt man *rac*-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1; Verbindung 2 (Prod. 8)

**Vorschrift 4: Darstellung von Verbindung 7 (Prod. 9)**

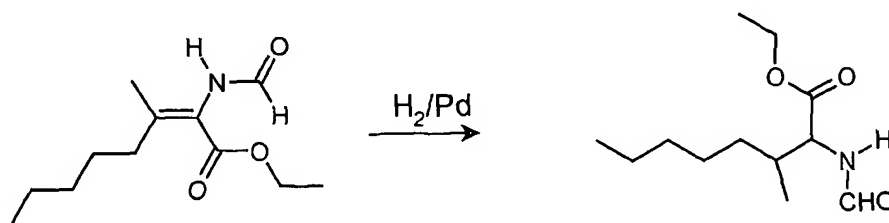
*rac*-Amino-3-ethyl-hexansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1; Verbindung 7 (Prod. 9)

Durch Einsatz von 3-Hexanon anstelle von 2-Nonanon in Vorschrift 1 erhielt man *rac*-Amino-3-ethyl-hexansäure Hydrochlorid als D/L-Gemisch von 1:1; Verbindung 7 (Prod. 9)

**Vorschrift 5:****Darstellung von Verbindung 3; (Prod. 10)**

*rac*-D-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid; Verbindung 3; (Prod. 10)

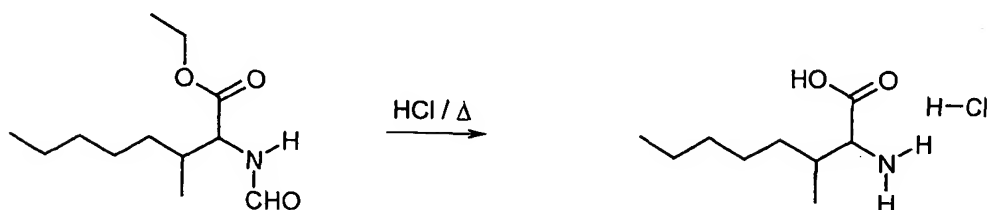
Die Vorgehensweise entsprach der in Vorschrift 1; Teil 1, 2, 3, 4; lediglich wurde hier das in Vorschrift 1 verwendete 2-Nonanon durch 2-Heptanon ersetzt. Unterschiede traten ab Vorschrift 1 Teil 5 auf.

**5) D-2-Formylamino-3-methyl-octansäureethylester (Prod. 11)**

5 g (E)/(Z)-2-Formylamino-3-methyloct-2-ensäure-ethylester (Prod. 12) (E/Z-Verhältnis: 1:1) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 100 ml Methanol bei RT gelöst und anschließend mit 0.25g Pd-C (5%ig) versetzt. Das Gemisch wurde anschließend unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung (DC-Kontrolle: Ether : Hexan 4:1) wurde der Ansatz über 50 ml Filtererde abgesaugt und die Filtererde mit Methanol gewaschen. Die organische Phase wurde vom Lösemittel befreit und an Kieselgel mit Ether/Hexan (4:1) chromatographiert. Als

erste Fraktion erhielt man 2.2 g (40% dTh) D-2-Formylamino-3-methyl-octansäureethylester (Prod. 11).

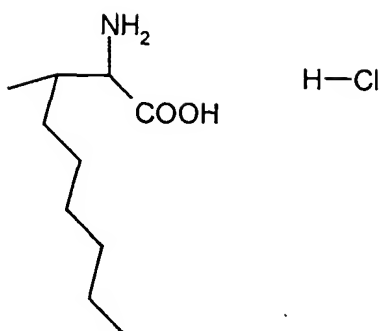
**6. *rac*-D-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid; Verbindung 3 (Prod. 10)**



2.2 g D-2-Formylamino-3-methyl-octansäureethylester (Prod. 11) wurden bei RT zu 300 ml 6N Salzsäure gegeben und anschließend 24 h unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle: Dichlormethan : Methanol : Eisessig:35 : 5 : 3). Nach Abkühlen auf RT wurde unter Eiskühlung weitergerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 2 g (90% d.Th.) *rac*-D-2-Amino-3-methyl-octansäure Hydrochlorid; Verbindung 3 (Prod. 10).

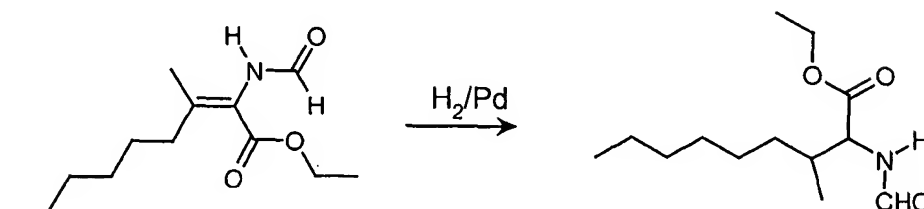
**Vorschrift 7:**

**Darstellung von Verbindung 4 (Prod. 13) und Verbindung 5 (Prod. 14)**



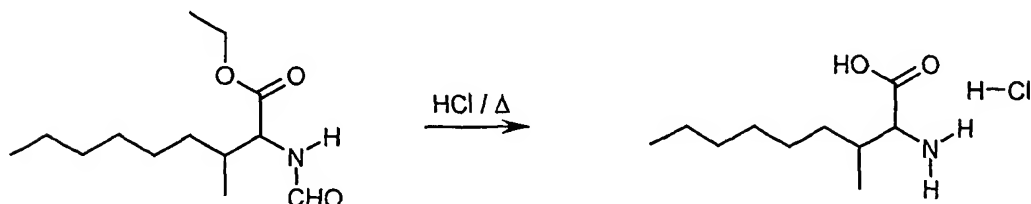
Die Vorgehensweise entsprach der in Vorschrift 1; Teil 1, 2, 3, 4; lediglich wurde hier das in Vorschrift 1 verwendete 2-Nonanon durch 2-Octanon ersetzt. Unterschiede traten ab Vorschrift 1 Teil 5 auf.

**5) D-2-Formylamino-3-methyl-nonansäureethylester (Prod. 15) und L-2-Formylamino-3-methyl-nonansäureethylester (Prod. 16)**



5 g (E)/(Z)-2-Formylamino-3-methylnon-2-ensäure-ethylester (Prod. 17) (E/Z-Verhältnis: 1:1) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 100 ml Methanol bei RT gelöst und anschließend mit 0.25g Pd-C (5%ig) versetzt. Das Gemisch wurde anschließend unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung (DC-Kontrolle: Ether : Hexan 4:1) wurde der Ansatz über 50 ml Filtererde abgesaugt und die Filtererde mit Methanol gewaschen. Die organische Phase wurde vom Lösemittel befreit und an Kieselgel mit Ether/Hexan (4:1) chromatographiert. Als erste Fraktion erhielt man 2.2 g (40% d.Th.) D-2-Formylamino-3-methyl-nonansäureethylester (Prod. 15) und als zweite Fraktion 1 g (22% d.Th.) L-2-Formylamino-3-methyl-nonansäureethylester (Prod. 16)

**6. rac-D-2-Amino-3-methyl-nonansäure Hydrochlorid; Verbindung 4 (Prod. 13) und rac-L-2-Amino-3-methyl-nonansäure Hydrochlorid; Verbindung 5 (Prod. 14)**



1 g D-2-Formylamino-3-methyl-nonansäureethylester (Prod. 15) bzw 1g L-2-Formylamino-3-methyl-nonansäureethylester (Prod. 16) wurden bei RT zu 150 ml 6N Salzsäure gegeben und anschließend 24 h unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle: Dichlormethan : Methanol : Eisessig:35 : 5 : 3). Nach Abkühlen auf RT wurde unter Eiskühlung weitergerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 0.9 g (90% d.Th.) rac-D-2-Amino-3-methyl-nonansäure Hydrochlorid; Verbindung 4 (Prod. 13) bzw 0.9 g (90% d.Th.) rac-L-2-Amino-3-methyl-nonansäure Hydrochlorid; Verbindung 5 (Prod. 14).

### Pharmakologische Untersuchungen

#### **Beispiel 3:**

#### **Bindungsassay**

Beim Bindungsassay wird Gabapentin benutzt, um die Bindung und Affinitäten der ausgewählten Verbindungen zu überprüfen. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird über die Verdrängung von Gabapentin von seiner Bindungsstelle gemessen. Wenn die ausgewählten Verbindungen Gabapentin von seiner Bindungsstelle verdrängen können, so kann man erwarten, daß sie dem Gabapentin vergleichbare pharmakologische Eigenschaften entfalten z.B. als Agenz gegen Schmerz oder Epilepsie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute Hemmung/Verdrängung von Gabapentin in diesem Assay. Die untersuchten

Verbindungen weisen daher in diesem biochemischen Assay eine Affinität zur bislang unbekannten Gabapentin-Bindungsstelle auf.

Für Gabapentin wurde ein  $IC_{50}$ -Wert von 60 nM ermittelt. Einige der synthetisierten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zeigen eine deutlich bessere Affinität als die Vergleichssubstanz Gabapentin (s. Tabelle 1).

Tabelle 1:

Verbindung Nr.	Affinität ( $IC_{50}$ ) nM
1	202
2	50
3	88
4	35
5	29
6	30
7	315
8	151
9	115
10	90
11	35
12	66
13	77
14	21
15	14
16	160
Gabapentin	60

**Beispiel 4:**

**Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus**

Die antinociceptive Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing-Test, modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J.Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240 (1959) an der Maus untersucht. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 - 30 g eingesetzt. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis wurden 10 Minuten nach intravenöser Gabe einer erfindungsgemäßen Verbindung 0.3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die physiologische Kochsalzlösung i.v. und Phenylchinon i.v. erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{Hemmung} = 100 - [\text{WR behandelte Tiere} / \text{WR Kontrolle} \times 100]$$

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine Wirkung im Writhing Test.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Gabapentin zeigt einen ED<sub>50</sub> von 38 mg/kg.

Tabelle 2: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Verbindung Nr.	Writhing Maus i.v. ED <sub>50</sub>
2	28 mg/kg
Gabapentin	38 mg/kg

**Beispiel 5:****Mikroiontophorese an der narkotisierten Ratte**

(Ableitung vozierter ascendierender Potentiale von einzelnen Zellen im dorsalen Horn des Rückenmarks narkotisierter Ratten nach mikroiontophoretischer Applikation von exicatorischen Aminosäuren (EAA's))

Es wurden männliche Ratten (Sprague Dawley, Janvier) mit einem Körpergewicht von 280g bis 350g verwendet. Zur Einleitung der Anästhesie erfolgte die Inhalationsnarkose mit 4.0-5.0% Halothan in einem Gemisch von 200ml/min Sauerstoff (O<sub>2</sub>) und 400ml/min Distickstoffmonooxid (N<sub>2</sub>O) in einer Plexiglasnarkosebox. Während der Präparationsphase wurde die Halothankonzentration auf 1.0 -1.5 % reduziert. Für den Rest des Experiments wurde dann die Inhalationsnarkose durch Bolusapplikation von 40mg/kg Chloralose in 3.5% Haemaccel-Lösung (i.v.) ersetzt und durch eine Dauerinfusion von 20mg/kg/2.0ml/h Chloralose aufrechterhalten. Nach der Induktionsnarkose (4.0-5.0% Halothan s.o.) erfolgte über einen auf ca. 20mm gekürzten Spritzenzylinder (20ml Ommifix, Luer), der über Maul und Nase der Tiere gestülpt wurde, bei 2.5% iger Halothankonzentration das Einbinden des Trachealtubus. Die Halothankonzentration wurde nun auf ca. 1.5% reduziert. Abgeatmete Luft wurde über ein geschlossenes System abgeführt. Zur Applikation von Prüfsubstanzen wurde ein PE-20 (1.09\*0.38mm) Katheter in den dorsalen Ast der linken V. Jugularis eingebunden. Als Katheter zur kontinuierlichen Überwachung des Blutdrucks wurde ein PE-50 Schlauch (0.9569mm\*0.58mm) in die linke Arteria Carotis eingeführt. Zur Laminektomie wurden die Tiere nun in Bauchlage gebracht. Es erfolgte eine Incision entlang der Mittellinie vom Nacken bis zum Beckenbereich. Ein danach häufig beobachteter Blutdruckabfall wurde durch die lokale Applikation von Lidocain-HCl mit Adrenalin (Xylocitin 2% mit Adrenalin 0.001%, Jenapharm) behandelt. Die oberflächlichen Gewebeschichten an beiden Seiten der Wirbelsäule wurden im Bereich der Wirbelkörper von sacral 2 (S2) bis thorakal 8 (Th8) entfernt. Die den Wirbelkörpern zugehörige Muskulatur wurde durch vorsichtiges Abschaben mit einem Skalpell ebenfalls entfernt. Die eigentliche Laminektomie beginnt bei Wirbelkörper L2 (lumbal 2) nach Entfernung des Processus spinalis von Wirbel L3 und erstreckt sich bis in den Bereich rostral von TH8 bis dort wo die große dorsale Vene lateral und caudal abbiegt. Die Knochen der einzelnen Wirbelkörper wurden

mittels feiner Knochenräumzangen (Rongeurs) in kleinen Schritten vorsichtig entfernt. Die Muskulatur um TH8/9 und L1/S2 wurde ebenfalls entfernt, um später Immobilisierungsklemmen anbringen zu können. Freigelegtes Gewebe wurde durch aufgebrachte 0,9% NaCl-Lösung oder dünne PVC-Streifen gegen Austrocknung geschützt. Die Temperaturkontrolle erfolgte bei allen Tieren vom Beginn der Katheterisierung bis zum Ende des Experimentes über ein elektronisch geregeltes Heizkissen und rektalem Thermofühler zwischen 36.5°C und 37.5°C (Harvard Homeothermic Blanket System). Die Tiere wurden nach erfolgter Laminektomie in einen selbsterstellten Fixationsrahmen überführt. Die horizontale Befestigung erfolgte durch modifizierte Klemmen (Harvard General Purpose Clamp) im Bereich T8/9 sowie S2. Die laterale Fixation erfolgte durch Seitenklemmen im Bereich der vorgesehenen Ableitung (Segment L5/6). Durch hochgezogene und durch Fäden am Fixationsrahmen befestigte Haut wurde ein Pool geformt. Die Dura Mater wurde über den gesamten freigelegten Bereich entfernt und das Rückenmark mit dünnflüssigem Paraffinöl bedeckt (Pool). Die Tiere atmeten nach Umstellung von Halothan auf Chloralose spontan zusätzlich sauerstoffangereicherte Raumluft (200ml/min). Der Blutdruck wurde kontinuierlich über den Arterienkatheter, der mit einem Druckübertrager (Elcomatic EM751A, paraffinölgefüllt) verbunden war, und dem Blutdruckvorverstärker NL108 (Neurolog) auf dem Bildschirm (Spike 2, Cambridge Electronic) dargestellt. Der systolische Druck sollte dabei nahe an 100 mmHg oder darüber liegen. Zusätzlich zum Blutdruck wurde die lokale Blutzirkulation visuell beurteilt, wobei eine rosige Hautfarbe der Pfoten eine normale Mikrozirkulation anzeigte. Eine intakte Blutversorgung des Rückenmarks zeigte sich an einer kirschroten dorsalen Vene und schnellem Blutfluss in den kleineren Venen. Zur Ableitung von Aktionspotentialen und Ejektion excitatorischer Aminosäuren (EAA's) wurden selbsthergestellte Multibarrel Glasmikroelektroden verwendet. Durch Schrumpfschlauch (Shrink-KON HSB 250 6.4 auf 3.2 mm; Fa. RS Best. Nr RS 208-9005) wurden die äußeren abgewinkelten Kapillaren vorläufig so befestigt, daß die zentrale Kapillare ca 35 mm hervorsteht. Die endgültige Fixation erfolgte nun durch schnellhärtenden Epoxidkleber (RS Quick Set Epoxy Adhesive RS 850-940). Diese Elektrodenrohlinge wurden weiter bearbeitet. Eine brauchbare Elektrode hat einen Durchmesser von 15-20µm im Abstand von ca. 100µm von der Spitze. Vor dem Füllen der einzelnen Kapillaren wurden die Spitzen der Elektroden unter mikroskopischer Kontrolle (Olympus BH-2 Mikroskop; Zeiss

Meßokular; Vergrößerung x 20 ; x 40) auf einen Durchmesser von 3-5µm zurückgebrochen. Die Elektrodenspitzen wurden dabei in die unmittelbare Nähe (Spiegelbild der Elektrode sichtbar) eines Glasstabes gebracht und durch vorsichtiges Antippen der Feineinstellschraube des Kreutztisches gebrochen. Die Elektroden wurden unter Verwendung von 1ml Ommnifix-F (B. Braun) Einmalspritzen mit Microfil MF34G Spritzenkapillaren (WPI) gefüllt und in einem selbstgefertigten Halter zwischen den Experimenten im Kühlschrank (4-6°C) aufbewahrt. Gute Elektroden können nach entsprechender Überprüfung durchaus mehrmals verwendet werden. Die einzelnen Kapillaren (Barrel) wurden mit permanentem Faserstift farbig markiert und entsprechend gefüllt.

Barrel 1: Mark: rot; NMDA	100mM in 100mM NaCl ; pH 7.5 - 8.0
Barrel 2: Mark: grün; AMPA	10mM in 200mM NaCl ; pH 7.5 - 8.0
Barrel 3: Mark: blau; Kainate	5mM in 200mM NaCl; pH 7.5 - 8.0
Barrel 4: Mark: ohne; Strom Balance	150mM NaCl
Barrel 5: Mark: ohne; Extrazelluläre Ableitung	3.5M NaCl

Alle Barrels wurden zum Schutz gegen Austrocknung mit dünnflüssigem Paraffinöl (etwas angefärbt mit Sudan-Schwarz) verschlossen. Vor Gebrauch wird der elektrische Widerstand der zentralen Kapillare in NaCl- Lösung gegen ein Silber-Silberchloridpellet gemessen und sollte zwischen 1- 5 Mohm liegen (Meßgerät: Multimeter Voltcraft 4550B ; Meßbereich 20MOhm). Es hat sich als praktikabel erwiesen, die Widerstände der äußeren Barrels erst nach dem Einstechen der Elektrode (Tiefe ca. 200-400µm) in das Rückenmark des Versuchstieres über die IP-2 Mikroiontophorese pumpen zu bestimmen. Brauchbare Werte liegen bei etwa 20-100MOhm. Elektroden mit zu hohen Widerständen (speziell der zentralen Kapillare) können unter mikroskopischer Kontrolle weiter zurückgebrochen und erneut kontrolliert werden.

Untersucht man Gabapentin in diesem Versuchsmodell, so zeigte diese Substanz eine dososabhängige und selektive Inhibition der AMPA-Antwort von spinalen Neuronen im dorsalen Horn im Rückenmark narkotisierter Ratten. Der ED50 betrug 106 mg/kg. Gabapentin hat keine Affinität zum AMPA-Rezeptor. Ein identisches Verhalten war für die Verbindung 16 zu beobachten. Auch diese Verbindung zeigte eine selektive Inhibition der AMPA-Antwort ohne eine AMPA-Affinität zu besitzen. Der ED50 betrug 60 mg/kg.

Die folgende Literatur gibt einen weiterten Überblick über das experimentelle Vorgehen und ist insofern vollinhaltlich Teil der Offenbarung dieser Erfindung:

- Chizh BA, Cumberbatch MJ, Herrero JF, Stirk GC, Headley PM. Stimulus intensity, cell excitation and the N-methyl-D-aspartate receptor component of sensory responses in the rat spinal cord in vivo. *Neuroscience*. 1997 Sep;80(1):251-65.
- Chizh BA, Headley PM. Thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced facilitation of spinal neurotransmission: a role for NMDA receptors. *Neuropharmacology*. 1994 Jan;33(1):115-21.

### **Beispiel 6:**

#### **Mechanische Hyperalgesie nach Pfoteninzision an der Ratte (Paw incision-Modell):**

##### **1. EINLEITUNG**

In diesem Modell wird der Wundschmerz in der Umgebung einer Inzision an der plantaren Seite einer Hinterpfote der Ratte als Modell für postoperativen Schmerz untersucht (Brennan, T.J., Vandermeulen, E.P., Gebhart, G.F., Pain (1996) 493-501). Für diese Zwecke wird die Wegziehlaterz nach punktförmiger mechanischer Stimulation mit einem elektronischen von Frey-Filament bestimmt. Nach der Pfoteninzision entwickelt sich eine mechanische Hyperalgesie, die über mehrere Tage stabil bleibt.

##### **2. Material und Methoden**

#### **Pfoteninzision:**

Es werden männliche Sprague Dawley Ratten (Körpergewicht 200-300 g) verwendet. Unter Halothannarkose wird eine 1 cm lange Inzision, beginnend 0.5 cm von dem proximalen Ende der Ferse, durch Haut, Faszie und M. plantaris gesetzt und mit zwei Nähten verschlossen.

### 3. Versuchsdurchführung:

Unter Verwendung eines elektronischen von Frey-Filamentes (Digital Transducer Indicator Model 1601C, IITC inc.) wird die Wegziehschwelle der Pfote, ausgedrückt in Gramm, nach punktförmiger mechanischer Stimulation bestimmt. Dazu wird die Wegziehschwelle pro Meßpunkt fünfmal im Abstand von 30 sec gemessen und der individuelle Median bestimmt, anhand derer wiederum der Mittelwert des Tierkollektivs berechnet wird. Pro Versuchstiergruppe werden 10 Ratten getestet.

Zur Untersuchung der *Primären Hyperalgesie* wird die Wegziehschwelle an der ipsilateralen Pfote in unmittelbarer Nähe zur Inzision sowie in derselben Position an der kontralateralen Pfote bestimmt. Die Messungen erfolgen zweimal vor dem operativen Eingriff zur Bestimmung des Vortestmittelwertes, postoperativ unmittelbar vor der Substanzgabe sowie zu verschiedenen Zeitpunkten nach Substanzgabe (i.d.R. 15, 30, 60, 90, 120 min p.appl.). Die Untersuchungen können von Substanzen in einem Zeitraum von 2 Stunden bis zu 3 Tagen postoperativ erfolgen.

### 4. Auswertung:

DIE WIRKSAMKEIT EINER SUBSTANZ WIRD ANHAND DER BEEINFLUSSUNG DER WEGZIEHSCHWELLE DER IPSILATERALEN PFOTE BESCHRIEBEN:

$$\%MPE = 100 - [ (WTH_{SUB} - WTH_{PRÄ-OP}) / (WTH_{POST-OP} - WTH_{PRÄ-OP}) * 100 ]$$

MPE: Maximal Possible Effect

WTH<sub>SUB</sub>: WEGZIEHSCHWELLE NACH SUBSTANZGABE

WTh<sub>prä-op</sub>: Wegziehschwelle vor der Operation (Vortestmittelwert)

WTh<sub>post-op</sub>: Wegziehschwelle nach der Operation und vor der Substanzgabe

Zur Signifikanzberechnung wird der Mann-Whitney-U- Test verwendet ( $p < 0.05$ ). Bei dosisabhängigen Effekten wird der ED<sub>50</sub>-Wert anhand einer Regressionsanalyse bestimmt.

### 5. Ergebnisse:

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefaßt:

Tabelle 3 : Analgesieprüfung im Paw Incision Ratte

Verbindung Nr.	Wert
7	30% MPE (464 mg/kg i.p.)

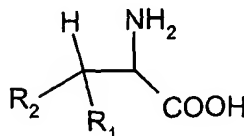
Gabapentin zeigt einen Wert von 66% MPE bei 100 mg/kg.

**Beispiel 7: Parenterale Applikationsform.**

38,5 g der Verbindung 7 werden in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Aminosäure der allgemeinen Formel I,



, worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C<sub>1-10</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Aryl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Ring bilden und (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> bedeuten, substituiert oder unsubstituiert, in dem 0-2 C-Atome durch S, O oder NR<sup>4</sup>, ersetzt sein können,

mit R<sup>4</sup> ausgewählt aus: H; C<sub>1-10</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate;

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus  $C_{1-10}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Aryl,  $C_{4-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Ring bilden und (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, substituiert oder unsubstituiert bedeuten, so daß ein substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl entsteht.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

einer der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>3-10</sub>-Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder Aryl bzw. Heteroaryl, insbesondere Phenyl, Naphthyl, Furanyl, Thiphenyl, Pirimidinyl oder Piridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach (vorzugsweise mit OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OH, SH, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br oder I) substituiert; oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

vorzugsweise

einer der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1-3</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>3-10</sub>-Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

insbesondere

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  und  $R^2$  zusammen einen Ring bilden und  $(CH_2)_5$ , substituiert oder unsubstituiert bedeuten, so daß ein substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl entsteht,

vorzugsweise

$R^1$  und  $R^2$  zusammen einen Ring bilden und  $(CH_2)_5$ , substituiert oder unsubstituiert bedeuten, so daß ein einfach substituiertes oder unsubstituiertes Cyclohexyl entsteht, insbesondere ein unsubstituiertes oder methylsubstituiertes Cyclohexyl.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß unter mindestens einer der folgenden Bedingungen eine Verbindung oder Verbindungsgruppe von der Verwendung ausgenommen ist :

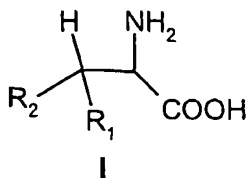
- $R^1$  und  $R^2$  sind gleichzeitig  $CH_3$ ,
- oder einer von  $R^1$  und  $R^2$  ist  $CH_3$  und der andere  $C_2H_5$ ,
- oder einer von  $R^1$  und  $R^2$  ist  $CH_3$  und der andere substituiertes Phenyl,
- oder  $R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen einen Ring und bedeuten  $(CH_2)_4$ , bilden also einen Cyclopentyl-Ring, substituiert oder unsubstituiert,
- oder  $R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen einen Ring und bedeuten  $(CH_2)_5$ , bilden also einen Cyclohexyl-Ring, substituiert oder unsubstituiert.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine verwendete Aminosäure ausgewählt ist aus der folgenden Gruppe:

- 2-Amino-3-methyl-heptansäure
- 2-Amino-3-methyl-octansäure
- 2-Amino-3-methyl-nonansäure
- 2-Amino-3-methyl-decansäure
- 2-Amino-3-ethyl-hexansäure
- 2-Amino-3-methyl-undecansäure
- 2-Amino-3-cyclobutyl-butansäure
- 2-Amino-3-cyclohexyl-butansäure
- Amino-(3-methyl-cyclohexyl)-ethansäure
- Amino-(2-methyl-cyclohexyl)-ethansäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; vorzugsweise des Hydrochlorid- oder des Natriumsalzes.

7. Aminosäuren der allgemeinen Formel I,



, worin

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder Aryl bzw. Heteroaryl, insbesondere Phenyl, Naphthyl, Furanyl, Thiphenyl, Pirimidinyl oder Piridinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach (vorzugsweise mit  $OCH_3$ ,  $CH_3$ , OH, SH,  $CF_3$ , F, Cl, Br oder I) substituiert; oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

8. Aminosäure gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder  $C_{4-7}$ -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, jeweils unsubstituiert oder einfach substituiert; bedeutet,

vorzugsweise

einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{1-3}$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl n-Propyl oder i-Propyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet und der andere der Reste  $R^1$  und  $R^2$   $C_{3-10}$ -Alkyl, insbesondere n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; bedeutet.

9. Aminosäuren gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

- 2-Amino-3-methyl-heptansäure
- 2-Amino-3-methyl-octansäure
- 2-Amino-3-methyl-nonansäure
- 2-Amino-3-methyl-decansäure
- 2-Amino-3-ethyl-hexansäure
- 2-Amino-3-methyl-undecansäure
- 2-Amino-3-cyclobutyl-butansäure
- 2-Amino-3-cyclohexyl-butansäure

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; vorzugsweise des Hydrochlorid- oder des Natriumsalzes.

10. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Aminosäure gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine enthaltene Aminosäure gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

12. Verwendung einer Aminosäure gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem, chronischem oder akutem Schmerz, von Epilepsie und/oder von Migräne

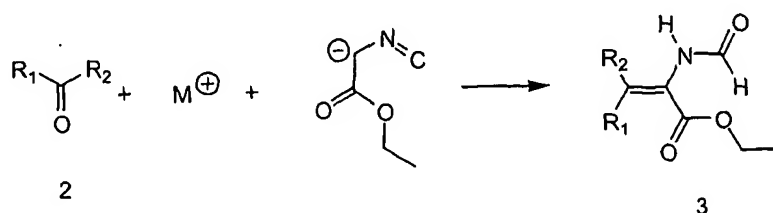
oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hyperalgesie und Allodynie, insbesondere thermischer Hyperalgesie, mechanischer Hyperalgesie und Allodynie und Kälte-Allodynie, oder von inflammatorischem oder postoperativem Schmerz

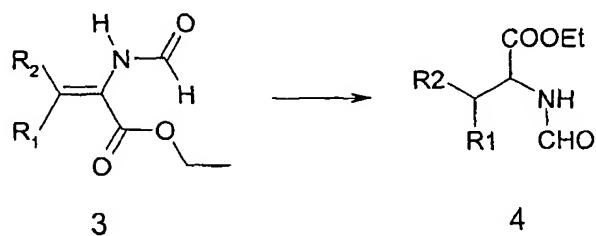
oder

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hitzewallungen, Beschwerden in der Postmenopause, Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS), Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD), Spastischer Lähmung, Restless Leg Syndrom, erworbenem Nystagmus; psychiatrischen bzw. neuropathologischen Störungen, wie bipolaren Störungen, Anxiety, Panikanfällen, Stimmungsschwankungen, manischem Verhalten, Depressionen, manisch-depressivem Verhalten; schmerzvoller diabetischer Neuropathie, Symptomen und Schmerzen aufgrund von Multipler Sklerose oder der Parkinsonschen Krankheit, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson und Epilepsie; gastrointestinaler Schädigung; von erythromelalgischem oder postpoliomyelitischem Schmerz, trigeminaler oder postherpetischer Neuralgie; oder als Antikonvulsivum, Analgetikum oder Anxiolytikum.

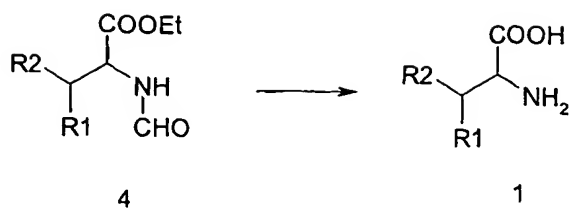
13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine verwendete Aminosäure gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.
14. Verfahren zur Herstellung einer Aminosäure gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 mit folgenden Schritten:



- a) Deprotonierung des Isocyanessigsäureethylesters mit Basen und anschließende Umsetzung mit Ketonen der allgemeinen Formel 2, in denen R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben, vorzugsweise in Tetrahydrofuran führt zu (E,Z)-2-Formylaminoacrylsäureethylestern der allgemeinen Formel 3,



- b) Umsetzung von (E,Z)-2-Formylaminoacrylsäureethylestern der allgemeinen Formel 3 mit Pd/H<sub>2</sub> führt zu Formylamino-Ethylester der allgemeinen Formel 4,



- c) Reaktion der Formylamino-Ethylester der allgemeinen Formel 4 mit Säure, vorzugsweise Salzsäure, führt zu den Aminosäuren der allgemeinen Formel 1, bzw. Formel I, gegebenenfalls gefolgt oder unterbrochen von Diastereomerentrennung auf geeigneter Stufe mittels HPLC, Säulenchromatographie oder Kristallisation bzw. gefolgt von Enantiomerentrennung mittels HPLC, Säulenchromatographie oder Kristallisation.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11230

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C229/28 C07C229/08 A61K31/195 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1759644 XP002186789 abstract	9
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1761996 XP002186790 abstract	9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2002

Date of mailing of the international search report

29/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11230

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1768088 XP002186791 abstract</p> <p>----</p>	9
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1929332 XP002186792 abstract</p> <p>----</p>	9
A	<p>EP 0 837 061 A (LILLY CO ELI) 22 April 1998 (1998-04-22) page 11, line 15 - line 20; claim 1</p> <p>----</p>	3-6
A	<p>EP 0 342 558 A (SEARLE &amp; CO) 23 November 1989 (1989-11-23) claims 8-12</p> <p>----</p>	3-6
A	<p>WO 97 33858 A (WARNER LAMBERT CO ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); BRYANS JUSTIN S) 18 September 1997 (1997-09-18) page 1, line 27 - line 33; claims</p> <p>-----</p>	3-6

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 1, 2, 5, 7, 8

The search yielded already in the initial phase a very large number of novelty-destroying documents. These documents are so numerous that it is impossible to establish for what subject matter protection could be justifiably sought for the totality of the claims. (Art. 6 PCT). For this reason, a meaningful search covering the entire scope of protection sought is impossible. The search was therefore restricted to:

The uses as mentioned in claims 3 and 4,

and

The compounds as such according to claim 9.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11230

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0837061	A	22-04-1998	CA 2218782 A1	18-04-1998
			EP 0837061 A1	22-04-1998
			JP 10120635 A	12-05-1998
			US 6054448 A	25-04-2000
EP 0342558	A	23-11-1989	AT 101117 T	15-02-1994
			DE 68912822 D1	17-03-1994
			DE 68912822 T2	09-06-1994
			EP 0342558 A2	23-11-1989
			ES 2061782 T3	16-12-1994
			JP 2017157 A	22-01-1990
			US 5177109 A	05-01-1993
WO 9733858	A	18-09-1997	AT 207878 T	15-11-2001
			AU 734173 B2	07-06-2001
			AU 2051197 A	01-10-1997
			BG 102733 A	30-04-1999
			BR 9708200 A	27-07-1999
			CA 2244912 A1	18-09-1997
			CZ 9802863 A3	17-03-1999
			DE 69707842 D1	06-12-2001
			EE 9800309 A	15-02-1999
			EP 0888286 A1	07-01-1999
			JP 2000506861 T	06-06-2000
			NO 984205 A	14-09-1998
			PL 328816 A1	15-02-1999
			SK 123898 A3	10-04-2000
			TR 9801807 T2	21-12-1998
			US 6103932 A	15-08-2000
			WO 9733858 A1	18-09-1997

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C229/28 C07C229/08 A61K31/195 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1759644 XP002186789 Zusammenfassung	9
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1761996 XP002186790 Zusammenfassung	9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/01/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bedel, C

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1768088 XP002186791 Zusammenfassung</p> <p>----</p>	9
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1929332 XP002186792 Zusammenfassung</p> <p>----</p>	9
A	<p>EP 0 837 061 A (LILLY CO ELI) 22. April 1998 (1998-04-22) Seite 11, Zeile 15 - Zeile 20; Anspruch 1</p> <p>----</p>	3-6
A	<p>EP 0 342 558 A (SEARLE &amp; CO) 23. November 1989 (1989-11-23) Ansprüche 8-12</p> <p>----</p>	3-6
A	<p>WO 97 33858 A (WARNER LAMBERT CO ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); BRYANS JUSTIN S) 18. September 1997 (1997-09-18) Seite 1, Zeile 27 - Zeile 33; Ansprüche</p> <p>-----</p>	3-6

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,2,5,7,8

Die Recherche ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf:

Die Verwendungen, wie sie in den Ansprüchen 3 und 4 erwähnt sind,  
und

Die Verbindungen per se gemäß Anspruch 9.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 01/11230

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0837061 A	22-04-1998	CA 2218782 A1	18-04-1998
		EP 0837061 A1	22-04-1998
		JP 10120635 A	12-05-1998
		US 6054448 A	25-04-2000
EP 0342558 A	23-11-1989	AT 101117 T	15-02-1994
		DE 68912822 D1	17-03-1994
		DE 68912822 T2	09-06-1994
		EP 0342558 A2	23-11-1989
		ES 2061782 T3	16-12-1994
		JP 2017157 A	22-01-1990
		US 5177109 A	05-01-1993
WO 9733858 A	18-09-1997	AT 207878 T	15-11-2001
		AU 734173 B2	07-06-2001
		AU 2051197 A	01-10-1997
		BG 102733 A	30-04-1999
		BR 9708200 A	27-07-1999
		CA 2244912 A1	18-09-1997
		CZ 9802863 A3	17-03-1999
		DE 69707842 D1	06-12-2001
		EE 9800309 A	15-02-1999
		EP 0888286 A1	07-01-1999
		JP 2000506861 T	06-06-2000
		NO 984205 A	14-09-1998
		PL 328816 A1	15-02-1999
		SK 123898 A3	10-04-2000
		TR 9801807 T2	21-12-1998
		US 6103932 A	15-08-2000
		WO 9733858 A1	18-09-1997